·综述与专论·

肠道菌群：儿童肥胖的重要参与者

罗宇[1，2]，罗丹[2，3]，唐彬秩[1，2，3*]

1.610051 四川省成都市，电子科技大学医学院
2.610031 四川省成都市，四川省医学科学院·四川省人民医院儿科
3.610031 四川省成都市，成都中医药大学医学与生命科学学院
*通信作者：唐彬秩，副主任医师；E-mail：tangbinzhi@uestc.edu.cn

【摘要】　儿童肥胖发病率逐年升高，已成为全球公共卫生领域面临的新挑战。研究表明，生命早期肠道菌群的改变可通过影响机体营养吸收与代谢、诱发炎症反应及肠－脑轴的调控等机制促进儿童肥胖的发展。目前，双歧杆菌和嗜黏蛋白阿克曼菌被发现能够降低体内脂肪含量、发挥抗炎特性及增强肠道屏障功能，而普雷沃氏菌则与膳食纤维诱导的个体糖代谢改善密切相关。针对具有改善机体糖脂代谢作用的部分肠道菌群进行转化应用，将有助于儿童肥胖的早期防治。本文主要介绍了生命早期肠道菌群的组成变化对儿童肥胖的影响以及肠道菌群参与肥胖发病的机制，重点阐述了短链脂肪酸在调节肠道菌群和改善肥胖中的最新研究进展，旨在为从肠道菌群视角干预儿童肥胖的发展提供理论依据。

【关键词】　肠道菌群；儿童肥胖；机制；短链脂肪酸

【中图分类号】　R 378.2　R 725.892.5　【文献标识码】　A　DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0809

Intestinal Flora：an Important Participant in Childhood Obesity

LUO Yu[1，2]，*LUO Dan*[2，3]，*TANG Binzhi*[1，2，3*]

1.Clinical College of University of Electronic Science and Technology of China，Chengdu 610051，China
2.Department of Pediatrics，Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital，Chengdu 610031，China
3.School of Medicine and Life Science of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine，Chengdu 610031，China
**Corresponding author：TANG Binzhi，Associate chief physician；E-mail：tangbinzhi@uestc.edu.cn*

【Abstract】　The increasing incidence of childhood obesity has emerged as a novel challenge in the realm of global public health. Studies have demonstrated that alterations in the composition of intestinal flora during the early stages of life contribute to the development of obesity by influencing nutrient absorption and metabolism，triggering inflammatory responses，and regulating the communication between the gut and brain. Currently，Bifidobacterium and Akkermansia muciniphila have been found to reduce body fat content，exhibit anti-inflammatory properties，and enhance intestinal barrier function，whereas Prevotella is strongly associated with improvements in individual glucose metabolism induced by dietary fiber. Translational application of specific intestinal flora benefits to body glycolipid metabolism is helpful for the early prevention and therapy of pediatric obesity. This review elucidates the impact of early-life changes in intestinal flora composition on childhood obesity explores the mechanisms by which intestinal flora contributes to obesity pathogenesis，and specifically focuses on recent advances in utilizing short-chain fatty acids for the regulation of intestinal flora and the amelioration of obesity，aiming to provide a theoretical foundation for the intervention of childhood obesity from the perspective of intestinal flora.

【Key words】　Intestinal flora；Pediatric obesity；Mechanism；Short-chain fatty acids

基金项目：四川省人民医院专项基金（2021ZX04）；四川大学出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室开放课题（2020KF04）

引用本文：罗宇，罗丹，唐彬秩．肠道菌群：儿童肥胖的重要参与者［J］．中国全科医学，2024.［Epub ahead of print］．DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0809.［www.chinagp.net］

LUO Y，LUO D，TANG B Z. Intestinal flora：an important participant in childhood obesity［J］. Chinese General Practice，2024.［Epub ahead of print］.

© Chinese General Practice Publishing House Co.，Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

儿童肥胖在全世界的流行日趋严重，尤其在中低等收入国家，如太平洋岛屿地区[1]。《中国居民营养与慢性病状况报告（2020）年》指出，我国6岁以下儿童超重和肥胖比例达到10%，6~17岁儿童、青少年接近20%，成年居民超重率和肥胖率分别为34.3%和16.4%[2]。肥胖引起的机体能量代谢紊乱，不仅影响儿童正常的生长发育，还会增加成年期2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）、心血管疾病、非酒精性脂肪性肝病（nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD）以及某些癌症（如乳腺癌、肝癌）的发病率和死亡率，有数据显示肥胖人群的寿命要比正常人群短7年，故儿童肥胖症已成为全球关注的公共健康问题[3]。

既往认为，儿童肥胖主要取决于遗传和环境因素（如高热量饮食和缺乏体育活动）。近年来，越来越多的研究表明，肠道菌群已成为影响肥胖的主要内源性因素。其中，厚壁菌门与拟杆菌门被认为是与肥胖风险相关的肠道菌群中最重要的成员[4]。由于不同个体之间肠道微生物组成的差异非常大，且同一个体存在菌群组成、基因表达及其功能的变异，上述复杂性增加了阐明肠道菌群与儿童肥胖的关系及其作用机制的难度。近年来的一系列研究提示，人类肠道菌群的丰度、多样性及稳定性与儿童肥胖的发生发展密切相关，可以从宫内菌群暴露、分娩方式及地理因素等多方面影响儿童的能量代谢途径，诱导肠道菌群紊乱，促进儿童肥胖的发生[5]。

1 本文文献检索策略

计算机检索PubMed、Web of Science、中国知网（CNKI）等数据库，检索时间设定为建库至2023年8月，中文检索词包括"肠道菌群""儿童肥胖""短链脂肪酸""炎症"，英文检索词包括"Intestinal flora""Childhood obesity""Short-chain fatty acids""Inflammation"。纳入标准：文献内容涉及肠道菌群与儿童肥胖的关系、肠道菌群促进儿童肥胖发生机制。排除标准：与本文主题无关联、质量差、无法获得全文的文献。最终纳入文献70篇。

2 肠道微生态与儿童肥胖

儿童肥胖不仅是一个独立的疾病，更是导致T2DM、代谢综合征（metabolic syndrome，MS）、心血管疾病、NAFLD等疾病的重要诱因之一。多项研究表明肥胖的发生发展与肠道微生态密切相关[6]。肠道中存在人体最主要、最复杂的微生态系统，由肠道组织、细胞，约100万亿个细菌组成的肠道菌群及其代谢产物共同构成。通过肠道宏基因组计划和人类微生物群系项目，科学家从人类肠道中分离出2 172种细菌，其中386种属于绝对厌氧菌，将检测到的细菌可以分为12个门，其中变形杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门占93.5%[7]。肠道菌群维持着宿主多种生理稳态，如发酵不能消化的膳食化合物、参与胆固醇和胆汁酸的转化及通过肠–脑轴间接调节情绪和社会行为等。当肠道内的菌群数量或结构改变时，这种稳态将被打破，从而引起炎症性肠病、胃肠道癌症等多种疾病[8]。

1岁婴儿的肠道菌群多样性已开始向成人肠道菌群转化。2岁半至3岁时，幼儿与成人体内肠道菌群的构成已趋于一致。多项研究均发现肥胖儿童及成人的肠道菌群呈现出厚壁菌门增多而拟杆菌门减少的特点[9]。但也有分析指出肥胖者肠道菌群存在厚壁菌门、双歧杆菌属减少而拟杆菌门无变化的情况[10]。因此，有学者认为相较于拟杆菌门，厚壁菌门更能作为一种有效的肥胖预判指标，在促进热量存储和体重增加方面发挥更重要的作用[11]。关于肥胖儿童肠道菌群的变化规律，国际上尚无一致结论。既往研究结果显示，厚壁菌门与拟杆菌门的相对比例与动物及成人肥胖密切相关，肥胖者的肠道菌群组具有低多样性的特点，且肥胖的进展与双歧杆菌属、艾克曼菌属的数量减少密切相关[12]。由此可推测，寻找特征性的肠道菌群组成或数量改变有利于预测肥胖状态。基于此，美国梅奥诊所的研究人员提出了"肠道微生物组健康指数（gut microbiome health index，GMHI）"这一新概念，这是一种基于粪便宏基因组样本的种级分类图谱，将健康受试者和非健康受试者（如结肠癌、糖尿病、心脏病或肥胖症患者）的2组粪便样本中相关微生物物种的相对丰度进行比较，最终确定了50种可用于确定健康微生物组特征的特定微生物物种。这种方法独立于传统的临床诊断之外，有望成为定义肥胖的新概念[13]。

3 肠道菌群影响儿童肥胖的因素

3.1 生命早期因素

肠道菌群的建立从胎儿期或生后开始，一直持续到3~4岁达到稳定，这一时期肠道菌群受到干扰，将影响12~14岁时体质量增长和肥胖的发展[9]。围产期和生命早期（生后第1年）是肠道菌群定植的黄金时间，存在着影响婴幼儿肠道菌群丰度和多样性的诸多因素，包括宫内菌群暴露、分娩方式、喂养方式、抗生素使用等，这些因素可通过改变肠道菌群组成增加儿童肥胖的发生风险。

3.1.1 宫内菌群暴露：既往认为健康的胎儿处于无菌环境，但目前证据显示，胎盘、羊水及胎膜中可能存在细菌。DAS等[14]研究发现母体中的肠道微生物可从子宫转移至胎儿体内，在胎粪中能够检测出细菌，这为胎盘微生物群落的存在提供了可能性。有学者还发现人类胎盘微生物群与口腔微生物群的组成相似，胎盘微生物群可能

源于口腔细菌的移位[15]。然而，GOFFAU 等[16]通过全基因组测序分析了 537 名女性的胎盘样本，发现在健康妊娠期间，作为母胎界面的胎盘并无微生物定植，因此胎盘不可能成为婴儿微生物群宫内发育的主要渠道。一项分析了 76 份足月分娩产妇胎盘的研究也指出，观察到的微生物可能是污染造成的，并不代表胎盘微生物的存在[17]。目前对胎盘微生物群的了解有限，但显而易见的是，过早的宫内菌群暴露将不利于胎儿的生长发育和妊娠结局，会增加羊膜炎、胎儿畸形甚至流产的风险。

此外，母体肠道菌群可能影响子代的代谢健康。常规饲养的母鼠后代在接触高脂饮食后体质量迅速增长，并伴随高体脂、高血脂。而在孕鼠饮食中补充膳食纤维后，即使向子鼠投喂高脂饮食，也不易引起肥胖，这可能与高纤维饮食可以促进母体的肠道细菌产生丙酸盐，并通过母体血液进入胚胎体内有关[18]。虽然动物实验结果暗示孕鼠补充膳食纤维可能有助于子鼠预防肥胖等代谢性疾病，但这一结论是否也适用于人类还有待后续验证。当然，母亲围产期长期抗生素的应用也会影响阴道中乳杆菌生长，抑制婴儿出生后的优势菌群定植力，并非所有阴道乳酸菌都有利于妊娠结局，例如，惰性乳杆菌是导致早产的一个风险因素，而卷曲乳杆菌则对早产具有保护作用[19]。

3.1.2 分娩方式：分娩方式是影响肠道菌群垂直传播的关键因素之一。经阴道分娩的婴儿，新生儿肠道菌群结构与母亲阴道及皮肤菌群相似，乳杆菌占主导地位，其次是普雷沃氏菌。在生后第 4~7 天，双歧杆菌占优势，相对丰度最高。经剖宫产娩出的新生儿，其定植菌群则源于母亲皮肤细菌和医院的环境细菌，以葡萄球菌占优势，其次是丙酸杆菌和棒状杆菌[20]。LEE 等[21]发现经剖宫产娩出的新生儿肠道中拟杆菌门的丰度和多样性较低，而厚壁菌门多样性偏高。目前，拟杆菌门的低丰度和低多样性已被证实与过敏性疾病相关[22]。当然，剖宫产导致婴儿微生物群的差异可能还与妊娠期并发症、围生期抗生素使用以及分娩时环境消毒情况有关。一项长达 16 年的队列研究显示，剖宫产后代的肥胖发生风险显著高于顺产后代，有剖宫产史的产妇，其顺产生出的后代肥胖风险较连续剖宫产者的后代低 31%[23]。但也有研究认为剖宫产与儿童肥胖之间没有显著关系：RIVA 等[24]经统计分析发现，虽然剖宫产儿童体重高于顺产儿童，但差异无统计学意义。总体而言，多项系统回顾性研究与 Meta 分析均提示，经剖宫产分娩的子代在儿童期至成年期患肥胖的风险均高于经阴道分娩者[25]。当前我国剖宫产率已达 45%，远超世界平均水平 21.1%，是世界上剖宫产率较高的国家之一[26]。为降低儿童肥胖的发病率，应尽量减少或避免不必要的剖宫产。

3.1.3 喂养方式：母乳中的人乳寡糖可以选择性地塑造有益菌群，从而改善肠道菌群的失衡。而配方奶中则缺乏塑造婴儿胃肠道菌群的噬菌体、碳水化合物和免疫因子[27]。母乳喂养者肠道菌群以双歧杆菌为主，其作为健康婴儿微生物群的标志，具有改善糖耐量和减轻肠道弱炎症的作用。配方奶喂养的婴儿，双歧杆菌不再为优势菌，表现为大肠埃希菌、梭菌及拟杆菌等细菌比例升高[28]。虽然配方奶无法替代母乳，但尽量选择使用含有强化母乳中关键物质的配方奶将更有利于婴儿健康。在进食固体食物前，婴儿已基本具备了消化植物多糖的能力。LAURSEN 等[29]发现，随着断奶和固体辅食的加入，婴儿逐渐形成与成人肠道相似的微生物群，表现为拟杆菌、梭状芽胞杆菌和嗜黏蛋白阿克曼菌（akkermansia muciniphila，Akk）的定植随着年龄的增长而增加。而母乳喂养的婴幼儿在加入配方奶后，肠道厚壁菌门比例会增高，这可能是早期喂养方式的转变导致肥胖的机制之一[30]。

3.1.4 抗生素的使用：0~6 月龄是肠道菌群对抗生素暴露较为敏感的时期。欧洲多国的研究团队发现，婴儿期使用抗生素会增加儿童早期肥胖的风险，男孩尤为明显[31]。GU 等[32]通过 16S rRNA 基因测序技术评价氟喹诺酮和 β-内酰胺类抗生素对小鼠肠道菌群的短期影响，结果显示仅 4 d 的抗生素暴露就会显著降低肠道细菌的 α 和 β 多样性。目前，关于早期抗生素暴露与儿童肥胖的相关性仍有争议。部分学者认为，早期抗生素暴露对于肥胖的发生具有累积效应，与抗生素次数、持续时间有关。而国外一项针对 607 名儿童的随机试验发现，抗生素早期暴露与儿童超重和肥胖的发生无关。他们认为回顾性研究仅评估了偶然使用抗生素的暴露效应，而现有证据局限于观察性研究，证据等级有限[33]。总的来说，儿童的生长发育是一个连续且不可逆的过程，应重视在早期发育的关键时期接触抗生素后对肥胖的可能影响。通过研究抗生素与儿童肥胖症相关的肠道菌群的变化关系及可能机制，可为生命早期更加谨慎地使用抗生素提供理论基础。

3.2 饮食与行为

饮食习惯和模式对肠道菌群的影响可能超过遗传因素，容易导致饮食成分偏好菌群的大量繁殖[34]。其中，高脂饮食是导致儿童营养性肥胖的主要原因。NAKAYAMA 等[35]发现，以高脂和高糖为特征的西餐会导致肠道菌群中普雷沃氏菌减少，促进儿童肥胖的发生；而在以碳水化合物为基础饮食的儿童肠道中则观察到普雷沃氏菌增加和拟杆菌门的减少。普雷沃氏菌通常被视为与健康素食相关的“益生菌”，具有非纤维素多糖和果胶分解作用。与非素食者相比，素食者拥有更多

的普雷沃氏菌和更高的普雷沃氏菌/拟杆菌比率，这与膳食纤维诱导的葡萄糖代谢改善有关[35]。研究表明，高脂或高碳水化合物饮食可通过肠-脑轴促使小胶质细胞释放白介素（IL）-1β、IL-6和肿瘤坏死因子α（TNF-α），诱发下丘脑基底部的炎症反应，引起对瘦素（食欲调节激素）的中枢抵抗，进而促进胰岛素抵抗及T2DM的发展；还可激活肠上皮细胞中蛋白酶受体，导致肠上皮紧密连接蛋白ZO-1和Occludin表达下调，使肠道机械屏障破损，增加肠壁通透性，引起肠道炎症性疾病的发生[36-37]。通过观察青春期小鼠（4周大）的食物摄入以及记录24 h内背迷走神经复合体神经元活动的变化趋势，研究人员发现高脂肪饮食会扰乱大脑中控制饱腹感的生物钟，表现为减少神经干细胞节律的活性，增加日间的食物摄取量，最终导致暴饮暴食和肥胖[38]。目前，一些防腐剂、乳化剂及合成甜味剂被发现能通过改变肠道菌群多样性来增加儿童肥胖的发生风险，其中丙酸及其钠盐、钙盐（有机酸类防腐剂）被认为可能是一类“代谢干扰物”，能够增加人类患T2DM和肥胖症的风险[39]。

3岁以前肠道菌群的结构组成还与婴幼儿的行为特点有关。乳房皮肤表面的细菌可能会在母乳喂养时直接进入婴儿肠道。PANNARAJ等[40]对107对健康的母婴抽取母乳、乳晕皮肤和婴儿粪便中的三种样本，发现每天摄入超过75%母乳的婴儿能够从母乳中获得27.7%的胃肠道细菌，另有10.3%来自乳晕皮肤。而婴幼儿吮手指、学爬和走路、以及手与地面或物品接触等行为，较成人易接触到更多的细菌，增加感染机会。在现代社会，久坐不动、熬夜等不良生活方式也会促进肥胖。因此，减少高脂饮食、含糖饮料等食物摄取及加强体育锻炼是预防儿童肥胖的有效措施。

3.3 地理因素

2018年，广东省肠道菌群计划通过数据挖掘，发现区域因素对菌群的影响显著大于年龄、疾病、生活方式等其他因素，认为地域是人群中肠道菌群变异的显著性因素[41]。不同地理位置对肠道菌群组成差别的影响可能源于生活方式和饮食文化的差异。据报道，欧洲婴儿肠道菌群之间存在“地理梯度”，表现为北欧（丹麦、瑞典、英国等国）婴儿的双歧杆菌和梭状芽胞杆菌丰度较高，而南欧（西班牙、葡萄牙等国）婴儿肠道中乳杆菌和类杆菌丰度较高[42]。与意大利儿童相比，布基纳法索农村中1~6岁儿童的肠道菌群中厚壁菌门显著减少，而普雷沃氏菌和木聚糖菌属丰富，推测这是由于非洲儿童富含多糖的饮食塑造了他们的肠道微生物群，可最大限度地从植物纤维中摄取能量，同时也使其免受肠道炎症和非传染性结肠疾病的困扰[43]。在美国等发达国家中，婴儿粪便中检出的厚壁菌门和放线菌门的数量均较非洲婴儿低[44]。与发展中地区相比，发达地区明显具备健全完善的医疗卫生条件及服务设施，更能为新生儿提供有益菌的定植环境。

4 肠道菌群作用于儿童肥胖的机制

4.1 影响能量吸收

肠道细菌及其衍生代谢物在调节糖脂代谢和能量供需平衡方面发挥着独特而复杂的作用。健康状态下，拟杆菌可分解复杂的碳水化合物及植物纤维，有益于机体吸收单糖和营养素。LIU等[45]通过小鼠灌胃实验研究证明多形拟杆菌能够降低小鼠血清中谷氨酸浓度，增加脂肪细胞的脂肪分解和脂肪酸氧化过程，从而降低脂肪堆积。但既往一项动物实验指出，当无菌小鼠在接种了来自普通小鼠肠道提取出的多形拟杆菌2周后，体内脂肪增加了57%，这是因多形拟杆菌促进了小鼠降解和吸收脂类食物的基因表达，使其肠道吸收过多的脂肪[46]。拟杆菌同时兼顾益生机制与致病性，和其他肠道菌群一样与人体有着复杂而微妙的关系，因此，应辨证性地看待儿童肠道菌群的作用。

通常在人体内负责消化植物多糖的糖苷水解酶非常有限，但乳杆菌属、瘤胃球菌属等厌氧菌可大量合成这种酶来分解膳食纤维，在结肠近端合成丁酸盐、乙酸盐和丙酸盐等短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）。目前普遍认为，产生丁酸盐的细菌和丁酸盐本身便有益于人类健康。SCFAs对人体健康的利弊主要取决于代谢产物的浓度或器官位置。丁酸盐是结肠细胞的主要能量来源，而其他SCFAs则经门静脉入肝，乙酸可参与脂肪酸和胆固醇的合成，丙酸盐则成为糖异生的底物[47-48]。研究发现，SCFAs能够刺激小肠和大肠上皮细胞的生长，促进肠道对营养物质的吸收，还可通过介导游离脂肪酸受体2来调节酪酪肽（peptide tyrosine tyrosine，PYY）和胰高血糖素样肽1（glucagon-like peptide-1，GLP-1），形成能量调节的负反馈通路，抑制食欲[49]。另外，SCFAs还可作用于G蛋白偶联受体41（G-protein coupled receptor 41，GPR41）和GPR43，抑制脂肪在肝脏的积累，加速肝外组织未结合脂质和葡萄糖的分解代谢，提高胰岛素敏感性[50]。最新研究指出，肥胖者的肠道菌群产生的总SCFAs显著减少，丙酸盐占比升高，而且发现丙酸盐可通过诱导特异性DNA甲基化（cg26345888位点），使肥胖个体更易患T2DM。而对超重或肥胖者结肠远端快速灌注乙酸盐或SCFAs混合物（含乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐），则会增加其空腹时脂质氧化速率和安静时的能量消耗[51]。SCFAs的产生受宿主肠道共生细菌比例的显著影响，干扰肠道共生细菌会导致SCFAs产生的种类比例失调，加速肥胖及MS的发生。

4.2 改变代谢途径

肠道菌群的代谢产物主要通过肠道吸收、肝肠循环或肠道菌群引起肠道通透性改变等途径进入体循环。作为肠道菌群的主要代谢产物，SCFAs 显著影响脂肪组织代谢，其中乙酸盐可抑制 β- 肾上腺素能受体介导的脂肪细胞内脂肪分解，这种抗脂解作用可能与 G 蛋白偶联受体依赖的激素敏感性脂肪酶的磷酸化被抑制有关[52]。动物模型证明，外源性补充 SCFAs 混合物可抑制胆固醇合成，减少动物肝脏脂肪积累，其潜在机制与通过 AMPK- 乙酰 CoA 羧化酶途径增加肝脏脂质氧化和降低肝脏脂肪酸合成酶活性有关[53]。在肠道菌群紊乱的情况下，与肠道菌群相关的代谢产物，如脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）、琥珀酸盐的生成增加，也会引起代谢紊乱，促进肥胖发生。LPS 作为典型的革兰阴性菌外膜糖脂，除引起炎症反应外，目前还被发现可以通过介导胰岛素抵抗促进 T2DM、NAFLD 等疾病的发展[54]。琥珀酸盐作为产丙酸盐细菌发酵合成丙酸盐的一种中间体，其含量上升会导致人体脂质分解能力减弱，造成脂质堆积导致肥胖。FILIPE 等[55]发现，添加低聚果糖（益生元）后，高脂饮食小鼠肠道糖异生被激活，小鼠肥胖结局得以改善。

胆汁酸是肠道微生物群丰度、多样性和代谢活性的决定性因素之一。同时，肠道菌群也会代谢胆汁酸，从而影响人体脂质代谢及肠道健康。在发育过程中，初级胆汁酸浓度增加会导致新生儿小肠中表达胆汁酸代谢基因的细菌富集。而初级胆汁酸经肠道微生物代谢生成的次级胆汁酸作用更为复杂，包括参与肠肝循环、乳化脂类、促进脂质消化等功能[56]。胆汁酸的合成受到法尼醇 X 受体（farnesoid x receptor，FXR）负反馈调节。FXR 可通过增强肠道保护相关基因的表达，抑制回肠中细菌过度生长和粘膜损伤。Evans 团队发现高脂饮食的小鼠中总胆汁酸、次级胆汁酸增加后伴随肠道通透性增加，这与 FXR 介导的 ZO-1 蛋白表达减少以及盲肠和血浆胆汁酸浓度的改变有关[57]。此外，COLLINS 等[58]指出，在 MS 患者中，厚壁菌门丰度降低和次级胆汁酸的消耗与胰岛素敏感性降低趋势一致，而微生物群依赖性次级胆汁酸水平的增加则与 NAFLD 相关。除代谢产物外，Akk 的减少亦被证明与肥胖小鼠发生 T2DM 关系密切，表现为 T2DM 模型小鼠肠道中 Akk 的丰度降低，在其饮食中补充 Akk 或其外膜蛋白 Amuc_1100 可防止高脂饮食诱导的 MS 的发展，并有效改善小鼠的葡萄糖耐量[59]。需注意的是，过量补充 Akk 可能导致肠道黏膜被过度降解，增加肠漏、过敏性疾病的风险。

4.3 诱导炎症反应

机体对 LPS 的免疫反应引起的全身持续性轻度炎症是肥胖的特征之一。肥胖个体血浆中包括 TNF-α、IL-6 及脂联素等炎症因子的增加，进一步证明了亚临床炎症状态的存在，而这些炎症因子还与 NAFLD、T2DM 等代谢性疾病的发病有关。其中，高脂饮食是肠道菌群改变诱导肠道炎症过程中一个不可忽视的促进因素。SCHERTZER 等[60]通过向敲除核苷酸齐聚反应域 1/2（Nucleotide binding oligomerization domain receptor 1/2，NOD1/2）基因的小鼠喂食高脂饮食发现，高脂饮食诱导肠道微生物群紊乱后，可激活 NOD 蛋白，促进 NOD 样受体调控炎性体的形成，通过巨噬细胞释放炎症因子 TNF-α，加速肥胖小鼠发生胰岛素抵抗，但此过程可能也与先天性免疫有关。国外一项关于肥胖个体饮食类型的随机对照试验发现，地中海饮食会增加产生的罗氏菌属和颤旋菌属的丰度，而富含复合碳水化合物饮食将增加普雷沃氏菌和普拉梭菌属的丰度，两种饮食均增加了胰岛素敏感性[61]。通过向高脂饮食的大鼠补充益生菌制剂（双歧杆菌、乳杆菌），发现可减少血浆中的 LPS 和 IL-1β 含量，降低炎症指数，达到增加胰岛素敏感性、改善肥胖的效果[62]。通过补充益生菌、益生元以期改善机体炎症状态、促进儿童肠道健康可能是一种有效的干预策略。但需注意的是，每个人拥有的微生物组是独特的，单纯的相信批量制造的益生菌制剂会以相同的方式起到相同的作用这一观点本身就不正确。基于微生物组区域化、个体化等特点，微生物组信息库、微生物组个性化疗法等概念近年内已被提出，未来有望构建一个完善的、敏感的微生物信息标志库，来判断肠道微生态的多样性和分布规律，以早期发现与干预肥胖。但因微生物组测序工作量庞大且受制于试验志愿者人数、资金投入等因素，目前还处于平台建立阶段。

4.4 肠 - 脑轴

肠 - 脑轴是一个复杂的神经体液交流系统，由胃肠道和大脑双向调控，包括中枢神经、自主神经和肠神经系统以及下丘脑 - 垂体 - 肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）轴，具有调节免疫、炎症和应激反应等功能，是维持人体代谢平衡的重要信号轴。肠道菌群产生的多种神经活性因子已被证明能在情绪调节中发挥关键作用[63]。2017 年，肠道菌群可引起情绪和社会行为的改变被首次证实。通过采集两组女性的大脑磁共振图像发现，与肠道富含拟杆菌属组的女性相比，肠道富含普氏菌属组的女性海马体活跃度更低，更易出现诸如焦虑、悲痛和易怒等负面情绪[64]。2021 年，REISSLAND 等[65]发现孕妇患有抑郁和焦虑等心理问题会导致新生儿低出生体重，结合近期关于胰岛素抵抗中的宿主 - 微生物的研究，推测这主要与毛螺菌科等肠道菌群参与介导的包括胰岛素样生长因子在内的多种激素、神经介质分泌减少有关，这些发现将为进一步探究肠道菌群影响神经功能的机制奠定基础[66]。

目前研究认为，SCFAs 可通过游离脂肪酸受体直接调节交感神经系统，参与调节血糖稳定以及饥饿和饱腹激素的平衡。孕妇肠道微生物发酵产生的 SCFAs 还可通过 GPR43 和 GPR41 影响胎儿肠道、胰腺和神经的发育。在中枢系统中，SCFAs 可促进小胶质细胞成熟，促使小胶质细胞分化为其他类型的神经胶质细胞[18]。Shulman 教授团队以动物小鼠为模型，发现乙酸盐是导致肥胖的关键因素：经肠道微生物发酵产生大量的乙酸盐被吸收入血后，通过跨越血脑屏障激活副交感神经系统，促使胰岛素分泌，启动细胞的储能程序；同时副交感神经又促进胃释放胃饥饿素，产生饥饿感而增加摄食[67]。长此以往，肥胖会因能量摄入与消耗支出失衡导致。而 CANFORA 等[53]发现向小鼠腹腔注射 SCFAs 混合物可以通过迷走神经刺激传入抑制小鼠的能量摄入。

肠道菌群产生一系列神经活性分子也对于调节肠道功能至关重要，如 5- 羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、γ- 氨基丁酸（gamma aminobutyric acid，GABA）、乙酰胆碱和儿茶酚胺等。多项研究表明，5-HT 的合成、合成进度及终止主要是受肠道菌群调控[68]。YANO 等[69]发现，肠道菌群通过 SCFAs 诱导 5-HT 合成，可影响宿主进食时的情绪，使其更倾向于选择菌群偏好性食物，促进不良饮食习惯的形成，加剧肠道菌群紊乱。BHATTARAI 等[68]发现肠道菌群失调会下调 5-HT 受体的表达并抑制 5-HT 分泌，降低 5-HT 对宿主肠 - 脑轴 - 色氨酸转导途径的调控作用，引发胰岛素抵抗。GABA 作为中枢神经系统中典型的抑制性神经递质，能刺激进食，增加能量积累，诱导肥胖发生。同样，慢性或急性应激状态也会激活 HPA，增加肠壁通透性，促进肠道炎症发生。另外，作用于迷走神经的胆碱能抗炎信号途径有利于减轻 LPS 引发的全身轻度炎症[70]。当迷走神经信号功能失调时，代谢产物及炎症因子等均可通过肠 - 脑轴的双向调节作用引起相关肠道疾病的发生，如炎症性肠病和肠易激综合征。总之，脑 - 肠道微生物组轴的概念已经建立，已有证据显示肥胖、T2DM、慢性炎症等相关代谢性疾病的部分原因是由宿主与肠道菌群或代谢衍生物相互作用的失衡所致，但大脑、肠道菌群及外周靶器官之间通路及机制路径尚未完全明晰，还需加快肠道微生物组基因图谱的绘制，以便进一步明确肠 - 脑轴在儿童肥胖的作用。

5 总结

显而易见，肠道菌群在儿童肥胖的发展中发挥了重要作用，现已成为治疗儿童肥胖的一个潜力靶点。肠道菌群的研究将为肥胖的防治提供更多的理论依据，而针对肠道菌群的个体化干预将为儿童肥胖症的防治提供新思路。目前肠道菌群与肥胖的研究多集中在学龄期前的儿童，且多为横断面研究。在未来的研究中，需要进一步了解肥胖的易感因素，明确肠道菌群微生态的建立、变化的影响因素及其与肥胖相关的分子机制。有望构建一个敏感的、早期发现肥胖的微生物标志物库，填补肠道微生物与儿童肥胖之间的关系的现有空白，这将有助于为儿童肥胖的管理开启新的思路。

作者贡献：罗宇负责文章的构思与设计、研究资料的整理、论文撰写；罗丹负责研究资料的收集、文献整理；唐彬秩负责初始论文修订、文章的质量控制、最终版本修订、对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

罗宇：https://orcid.org/0000-0002-2858-4322

唐彬秩：https://orcid.org/0000-0001-7936-3282

参考文献

[1] BARAZZONI R，GORTAN CAPPELLARI G，RAGNI M，et al. Insulin resistance in obesity：an overview of fundamental alterations［J］. Eat Weight Disord，2018，23（2）：149-157. DOI：10.1007/s40519-018-0481-6.

[2]《中国居民营养与慢性病状况报告（2020 年）》：我国超过一半成年居民超重或肥胖［J］. 中华医学信息导报，2020，35（24）：15. DOI：10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2020.24.125.

[3] LEE S H，PARK S Y，CHOI C S. Insulin resistance：from mechanisms to therapeutic strategies［J］. Diabetes Metab J，2022，46（1）：15-37. DOI：10.4093/dmj.2021.0280.

[4] HOUTMAN T A，ECKERMANN H A，SMIDT H，et al. Gut microbiota and BMI throughout childhood：the role of firmicutes，bacteroidetes，and short-chain fatty acid producers［J］. Sci Rep，2022，12（1）：3140. DOI：10.1038/s41598-022-07176-6.

[5] 欧阳凤秀，王旭. 生命早期肠道菌群的影响因素与儿童肥胖［J］. 上海交通大学学报：医学版，2016，36（9）：1378-1382. DOI：10.3969/j.issn.1674-8115.2016.09.023.

[6] AMABEBE E，ROBERT F O，AGBALALAH T，et al. Microbial dysbiosis-induced obesity：role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism［J］. Br J Nutr，2020，123（10）：1127-1137. DOI：10.1017/S0007114520000380.

[7] NADEEM S F，GOHAR U F，TAHIR S F，et al. Antimicrobial resistance：more than 70 years of war between humans and bacteria［J］. Crit Rev Microbiol，2020，46（5）：578-599. DOI：10.1080/1040841X.2020.1813687.

[8] AL BANDER Z，NITERT M D，MOUSA A Y，et al. The gut microbiota and inflammation：an overview［J］. Int J Environ Res Public Health，2020，17（20）：7618. DOI：10.3390/ijerph17207618.

[9] KARLSSON C L，ONNERFÄLT J，XU J，et al. The microbiota of the gut in preschool children with normal and excessive body weight［J］. Obesity，2012，20（11）：2257-2261. DOI：10.1038/oby.2012.110.

[10] TURNBAUGH P J，LEY R E，MAHOWALD M A，et al. An

obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J] . Nature，2006，444（7122）：1027-1031. DOI：10.1038/nature05414.

[11] JUMPERTZ R，LE D S，TURNBAUGH P J，et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes，caloric load，and nutrient absorption in humans [J] . Am J Clin Nutr，2011，94（1）：58-65. DOI：10.3945/ajcn.110.010132.

[12] ZHAO L，ZHANG X，SHEN Y，et al. Obesity and iron deficiency：a quantitative meta-analysis [J] . Obes Rev，2015，16（12）：1081-1093. DOI：10.1111/obr.12323.

[13] GUPTA V K，KIM M，BAKSHI U，et al. A predictive index for health status using species-level gut microbiome profiling [J] . Nat Commun，2020，11（1）：4635. DOI：10.1038/s41467-020-18476-8.

[14] DAS L，VIRMANI R，SHARMA V，et al. Human milk microbiota：transferring the antibiotic resistome to infants [J] . Indian J Microbiol，2019，59（4）：410-416. DOI：10.1007/s12088-019-00824-y.

[15] YAO Y，CAI X Y，YE Y Q，et al. The role of microbiota in infant health：from early life to adulthood [J] . Front Immunol，2021，12：708472. DOI：10.3389/fimmu.2021.708472.

[16] QIN S T，LIU Y，WANG S X，et al. Distribution characteristics of intestinal microbiota during pregnancy and postpartum in healthy women [J] . J Matern Fetal Neonatal Med，2022，35（15）：2915-2922. DOI：10.1080/14767058.2020.1812571.

[17] COLLADO M C，ISOLAURI E，LAITINEN K，et al. Effect of mother' s weight on infant' s microbiota acquisition，composition，and activity during early infancy：a prospective follow-up study initiated in early pregnancy [J] . Am J Clin Nutr，2010，92（5）：1023-1030. DOI：10.3945/ajcn.2010.29877.

[18] KIMURA I，MIYAMOTO J，OHUE-KITANO R，et al. Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype in mice [J] . Science，2020，367（6481）：eaaw8429. DOI：10.1126/science.aaw8429.

[19] 蒋湘，应豪 . 孕妇微生态菌群与自发性早产相关性的研究进展 [J] . 中华妇产科杂志，2019，54（10）：706-709. DOI：10.3760/cma.j.issn.0529? 567x.2019.10.011.

[20] CASTANYS-MUÑOZ E，MARTIN M J，VAZQUEZ E. Building a beneficial microbiome from birth [J] . Adv Nutr，2016，7（2）：323-330. DOI：10.3945/an.115.010694.

[21] LEE E，KIM B J，KANG M J，et al. Dynamics of gut microbiota according to the delivery mode in healthy Korean infants [J] . Allergy Asthma Immunol Res，2016，8（5）：471-477. DOI：10.4168/aair.2016.8.5.471.

[22] 崔天怡，刘佳蕊，吕彬，等 . 肠道菌群及免疫调节与儿童哮喘关系的研究进展 [J] . 中国全科医学，2022，25（8）：1021-1026. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2021.01.045.

[23] YUAN C Z，GASKINS A J，BLAINE A I，et al. Association between cesarean birth and risk of obesity in offspring in childhood，adolescence，and early adulthood [J] . JAMA Pediatr，2016，170（11）：e162385. DOI：10.1001/jamapediatrics.2016.2385.

[24] RIVA A，BORGO F，LASSANDRO C，et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations [J] . Environ Microbiol，2017，19（1）：95-105. DOI：10.1111/1462-2920.13463.

[25] CHAVARRO J E，MARTÍN-CALVO N，YUAN C Z，et al. Association of birth by cesarean delivery with obesity and type 2 diabetes among adult women [J] . JAMA Netw Open，2020，3（4）：e202605. DOI：10.1001/jamanetworkopen.2020.2605.

[26] BETRAN A P，YE J F，MOLLER A B，et al. Trends and projections of Caesarean section rates：global and regional estimates [J] . BMJ Glob Health，2021，6（6）：e005671. DOI：10.1136/bmjgh-2021-005671.

[27] LYONS K E，RYAN C A，DEMPSEY E M，et al. Breast milk，a source of beneficial microbes and associated benefits for infant health [J] . Nutrients，2020，12（4）：1039. DOI：10.3390/nu12041039.

[28] PEIROTÉN A，ARQUÉS J L，MEDINA M，et al. Bifidobacterial strains shared by mother and child as source of probiotics [J] . Benef Microbes，2018，9（2）：231-238. DOI：10.3920/BM2017.0133.

[29] LAURSEN M F，ANDERSEN L B，MICHAELSEN K F，et al. Infant gut microbiota development is driven by transition to family foods independent of maternal obesity [J] . mSphere，2016，1（1）：e00069-e00015. DOI：10.1128/mSphere.00069-15.

[30] BÄCKHED F，ROSWALL J，PENG Y Q，et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J] . Cell Host Microbe，2015，17（6）：852. DOI：10.1016/j.chom.2015.05.012.

[31] UZAN-YULZARI A，TURTA O，BELOGOLOVSKI A，et al. Neonatal antibiotic exposure impairs child growth during the first six years of life by perturbing intestinal microbial colonization [J] . Nat Commun，2021，12（1）：443. DOI：10.1038/s41467-020-20495-4.

[32] GU S L，GONG Y W，ZHANG J Y，et al. Effect of the short-term use of fluoroquinolone and β-lactam antibiotics on mouse gut microbiota [J] . Infect Drug Resist，2020，13：4547-4558. DOI：10.2147/IDR.S281274.

[33] POULSEN M N，POLLAK J，BAILEY-DAVIS L，et al. Associations of prenatal and childhood antibiotic use with child body mass index at age 3 years [J] . Obesity，2017，25（2）：438-444. DOI：10.1002/oby.21719.

[34] MINOT S，SINHA R，CHEN J，et al. The human gut virome：inter-individual variation and dynamic response to diet [J] . Genome Res，2011，21（10）：1616-1625. DOI：10.1101/gr.122705.111.

[35] NAKAYAMA J，YAMAMOTO A，PALERMO-CONDE L A，et al. Impact of westernized diet on gut microbiota in children on Leyte Island [J] . Front Microbiol，2017，8：197. DOI：10.3389/fmicb.2017.00197.

[36] WU X Y，XIA Y Y，HE F，et al. Intestinal mycobiota in health and diseases：from a disrupted equilibrium to clinical opportunities [J] . Microbiome，2021，9（1）：60. DOI：10.1186/s40168-021-01024-x.

[37] CREMONINI E，WANG Z W，BETTAIEB A，et al.（-）-Epicatechin protects the intestinal barrier from high fat diet-

induced permeabilization: implications for steatosis and insulin resistance [J]. Redox Biol, 2018, 14: 588-599. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.002.

[38] CHROBOK L, KLICH J D, SANETRA A M, et al. Rhythmic neuronal activities of the rat nucleus of the solitary tract are impaired by high-fat diet - implications for daily control of satiety [J]. J Physiol, 2022, 600(4): 751-767. DOI: 10.1113/JP281838.

[39] TIROSH A, CALAY E S, TUNCMAN G, et al. The short-chain fatty acid propionate increases glucagon and FABP4 production, impairing insulin action in mice and humans [J]. Sci Transl Med, 2019, 11(489): eaav0120. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav0120.

[40] PANNARAJ P S, LI F, CERINI C, et al. Association between breast milk bacterial communities and establishment and development of the infant gut microbiome [J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(7): 647-654. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.0378.

[41] HE Y, WU W, ZHENG H M, et al. Regional variation limits applications of healthy gut microbiome reference ranges and disease models [J]. Nat Med, 2018, 24(10): 1532-1535. DOI: 10.1038/s41591-018-0164-x.

[42] FALLANI M, YOUNG D, SCOTT J, et al. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2010, 51(1): 77-84. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181d1b11e.

[43] DE FILIPPO C, DI PAOLA M, RAMAZZOTTI M, et al. Diet, environments, and gut microbiota. A preliminary investigation in children living in rural and urban Burkina Faso and Italy [J]. Front Microbiol, 2017, 8: 1979. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01979.

[44] COLELLA M, CHARITOS I A, BALLINI A, et al. Microbiota revolution: how gut microbes regulate our lives [J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(28): 4368-4383. DOI: 10.3748/wjg.v29.i28.4368.

[45] LIU R X, HONG J, XU X Q, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention [J]. Nat Med, 2017, 23(7): 859-868. DOI: 10.1038/nm.4358.

[46] WANDERS A J, VAN DEN BORNE J J, GRAAF C D, et al. Effects of dietary fibre on subjective appetite, energy intake and body weight: a systematic review of randomized controlled trials [J]. Obes Rev, 2011, 12(9): 724-739. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2011.00895.x.

[47] ZIĘTAK M, KOVATCHEVA-DATCHARY P, MARKIEWICZ L H, et al. Altered microbiota contributes to reduced diet-induced obesity upon cold exposure [J]. Cell Metab, 2016, 23(6): 1216-1223. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.05.001.

[48] SCHLUTER J, PELED J U, TAYLOR B P, et al. The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans [J]. Nature, 2020, 588(7837): 303-307. DOI: 10.1038/s41586-020-2971-8.

[49] DALILE B, VAN OUDENHOVE L, VERVLIET B, et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(8): 461-478. DOI: 10.1038/s41575-019-0157-3.

[50] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. Front Endocrinol, 2020, 11: 25. DOI: 10.3389/fendo.2020.00025.

[51] GUO W Q, ZHANG Z L, LI L R, et al. Gut microbiota induces DNA methylation via SCFAs predisposing obesity-prone individuals to diabetes [J]. Pharmacol Res, 2022, 182: 106355. DOI: 10.1016/j.phrs.2022.106355.

[52] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTI&#XE; RE H M, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut [J]. Proc Nutr Soc, 2021, 80(1): 37-49. DOI: 10.1017/S0029665120006916.

[53] CANFORA E E, MEEX R C R, VENEMA K, et al. Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM [J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(5): 261-273. DOI: 10.1038/s41574-019-0156-z.

[54] 傅伟强，周剑波，吴雄健，等. 肠道菌群视角下非酒精性脂肪性肝病的治疗策略[J]. 中国全科医学，2023，26（6）：742-748. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0651.

[55] VADDER F D, KOVATCHEVA-DATCHARY P, ZITOUN C, et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis [J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 151-157. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.06.013.

[56] BEHR C, SLOPIANKA M, HAAKE V, et al. Analysis of metabolome changes in the bile acid pool in feces and plasma of antibiotic-treated rats [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2019, 363: 79-87. DOI: 10.1016/j.taap.2018.11.012.

[57] FU T, HUAN T, RAHMAN G, et al. Paired microbiome and metabolome analyses associate bile acid changes with colorectal cancer progression [J]. Cell Rep, 2023, 42(8): 112997. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112997.

[58] COLLINS S L, STINE J G, BISANZ J E, et al. Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(4): 236-247. DOI: 10.1038/s41579-022-00805-x.

[59] ZHANG J, NI Y Q, QIAN L L, et al. Decreased abundance of Akkermansia muciniphila leads to the impairment of insulin secretion and glucose homeostasis in lean type 2 diabetes [J]. Adv Sci, 2021, 8(16): e2100536. DOI: 10.1002/advs.202100536.

[60] SCHERTZER J D, TAMRAKAR A K, MAGALHÃES J G, et al. NOD1 activators link innate immunity to insulin resistance [J]. Diabetes, 2011, 60(9): 2206-2215. DOI: 10.2337/db11-0004.

[61] GEORGE E S, REDDY A, NICOLL A J, et al. Impact of a Mediterranean diet on hepatic and metabolic outcomes in non-alcoholic fatty liver disease: the MEDINA randomised controlled trial [J]. Liver Int, 2022, 42(6): 1308-1322. DOI: 10.1111/liv.15264.

[62] WIEËRS G, BELKHIR L, ENAUD R, et al. How probiotics affect the microbiota [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 9: 454. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00454.

[63] AGIRMAN G, HSIAO E Y. SnapShot: the microbiota-gut-

brain axis[J]. Cell，2021，184（9）：2524-2524.e1. DOI：10.1016/j.cell.2021.03.022.

[64] TILLISCH K，MAYER E A，GUPTA A，et al. Brain structure and response to emotional stimuli as related to gut microbial profiles in healthy women[J]. Psychosom Med，2017，79（8）：905-913. DOI：10.1097/PSY.0000000000000493.

[65] REISSLAND N，EINBECK J，WOOD R，et al. Effects of maternal mental health on prenatal movement profiles in twins and singletons[J]. Acta Paediatr，2021，110（9）：2553-2558. DOI：10.1111/apa.15903.

[66] TAKEUCHI T，KUBOTA T，NAKANISHI Y，et al. Gut microbial carbohydrate metabolism contributes to insulin resistance[J]. Nature，2023，621（7978）：389-395. DOI：10.1038/s41586-023-06466-x.

[67] PERRY R J，PENG L，BARRY N A，et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome[J]. Nature，2016，534（7606）：213-217. DOI：10.1038/nature18309.

[68] BHATTARAI Y，SCHMIDT B A，LINDEN D R，et al. Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT3 receptor expression via acetate production[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol，2017，313（1）：G80-G87. DOI：10.1152/ajpgi.00448.2016.

[69] YANO J M，YU K，DONALDSON G P，et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. Cell，2015，161（2）：264-276. DOI：10.1016/j.cell.2015.02.047.

[70] MAYER E A，NANCE K，CHEN S. The gut-brain axis[J]. Annu Rev Med，2022，73：439-453. DOI：10.1146/annurev-med-042320-014032.

（收稿日期：2023-10-03；修回日期：2023-12-16）

（本文编辑：贾萌萌）